

Антитромботическая терапия у коморбидных больных с фибрилляцией предсердий с позиций клинических рекомендаций Минздрава России 2020 года. Эффективность и безопасность апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и сопутствующими заболеваниями

О. Д. Остроумова¹, В. Н. Буторов¹, Н. А. Араблинский², Р. Р. Романовский³, С. В. Батюкина¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы»

РЕЗЮМЕ

Клиническая практика и научные исследования последних лет показывают важность проблемы полиморбидности при фибрилляции предсердий (ФП). Распространенность ФП в общей популяции составляет 1–2%, при этом частота встречаемости увеличивается с возрастом: от менее 0,5% в возрасте 40–50 лет до 5,0–15,0% в возрасте 80 лет. Лишь у 19,6% пациентов с ФП нет сопутствующих заболеваний, у 69,3% больных наблюдается от одного до трех, а у 11,1% пациентов с ФП – более четырех сопутствующих заболеваний. У пациентов с ФП, имеющих более четверых сопутствующих заболеваний риск смерти от всех причин почти в семь раз выше, чем у пациентов без таковых. Как показал *post hoc* – анализ исследования ARISTOTLE, апиксабан был одинаково эффективен и безопасен как у пациентов без сопутствующей патологии, так и у полиморбидных больных. Эффективность и безопасность апиксабана были показаны при ФП и сопутствующей артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, в том числе у больных с острым коронарным синдромом, сахарным диабетом, хронической болезнью почек и хронической обструктивной болезнью легких. Данные научных исследований последних лет нашли отражение в рекомендациях Минздрава России по ФП (2020), где представлен отдельный раздел по ведению больных с сопутствующей полиморбидной патологией. Подчеркивается, что апиксабан показал превосходство над варфарином и другими прямыми оральными антикоагулянтами по эффективности и безопасности как при изолированной ФП, так и у пациентов с сопутствующей патологией, что делает его выбор предпочтительным при лечении полиморбидных пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клинические рекомендации, фибрилляция предсердий, сопутствующие заболевания, полиморбидность, антикоагулянтная терапия, прямые оральные антиантикоагулянты, апиксабан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antithrombotic therapy in multimorbid patients with atrial fibrillation from standpoint of clinical recommendations of Ministry of Health of Russian Federation (2020). Effectiveness and safety of apixaban in patients with atrial fibrillation and concomitant diseases

O. D. Ostroumova¹, V. N. Butorov¹, N. A. Arablinsky², R. R. Romanovsky³, S. V. Batyukina¹

¹Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

³Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov, Moscow, Russia

SUMMARY

Clinical practice and ongoing scientific research in recent years show the importance of the problem of multimorbidity in atrial fibrillation (AF). The prevalence of AF in the general population is 1–2%, while the frequency of its occurrence increases with age – from less than 0.5% at the age of 40–50 to 5–15% at the age of 80. Only 19.6% of patients with AF have no comorbidities, 69.3% of patients have 1 to 3 comorbidities, and 11.1% of patients with AF had 4 and more comorbidities. In patients with AF and with 4 and more comorbidities, the risk of death from all causes is almost seven times higher than in patients without comorbidities. As shown by the *post hoc* analysis of the ARISTOTLE study, apixaban was equally effective and safe in both patients without concomitant pathology and in multimorbid patients. The efficacy and safety of apixaban has been shown in AF and concomitant arterial hypertension, heart failure, coronary heart disease, including in patients with acute coronary syndrome, diabetes mellitus, chronic kidney disease and chronic obstructive pulmonary disease. The data of scientific research in recent years are reflected in the recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation on AF (2020), which presents a separate section on the management of patients with concomitant diseases. It is emphasized that apixaban has shown its superiority over warfarin and other direct oral anticoagulants in terms of efficacy and safety, both in isolated AF and in patients with concomitant diseases, which makes its choice preferable in the treatment of multimorbidity AF patients.

KEY WORDS: guideline, atrial fibrillation, concomitant diseases, multimorbidity, anticoagulant therapy, direct oral anticoagulants, apixaban.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма: ее распространенность в общей популяции составляет 1–2%, при этом частота встречаемости увеличивается с возрастом: от менее 0,5% в возрасте 40–50 лет до 5–15% в возрасте 80 лет [1]. У мужчин ФП развивается чаще, чем у женщин [1]. Прогнозы неутешительны: в ближайшие 50 лет в странах Европейского союза ожидается практически двукратное увеличение количества пациентов с данной патологией [2].

В 2020 году появились клинические рекомендации Министерства здравоохранения России по фибрилляции и трепетанию предсердий у взрослых [3] и Европейские рекомендации по диагностике и лечению ФП [4]. В рекомендациях подчеркивается, что пациентам с клапанной ФП, не получавшим ранее антикоагулянтную терапию, в качестве препаратов первой линии рекомендовано назначение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) – апиксабана, или дабигатрана этексилата, или ривароксабана (при отсутствии противопоказаний к их назначению) (класс рекомендаций I, уровень доказательности А) [3, 4]. Это связано с тем, что антагонисты витамина К (АВК) имеют ряд недостатков, а именно: непредсказуемый ответ, узкое терапевтическое окно (диапазон международного нормализованного отношения (МНО) 2–3), медленное развитие и окончание эффекта, необходимость постоянного контроля антикоагулянтного эффекта, взаимодействие со многими пищевыми продуктами и лекарственными средствами, необходимость в частой коррекции дозы [5]. Сложности лечения АВК привели к созданию новых антитромботических препаратов с более высокой эффективностью в сравнении с антиагрегантными препаратами и по крайней мере сравнимых по эффективности с АВК, с лучшим профилем безопасности, особенно в отношении рисков развития кровотечений, более удобной схемой приема как для врача, так и пациента [6]. В Российской Федерации на момент подготовки статьи были зарегистрированы и используются три ПОАК: дабигатрана этексилат, ривароксабан и апиксабан. Фармакологические особенности новых прямых пероральных антикоагулянтов представлены в *таблице 1* [7].

Фибрилляция предсердий у полиморбидных больных

Что же нового появилось в рекомендациях по ФП 2020 года? Прежде всего, в европейских рекомендациях [4] постулируется новая стратегия ведения больных с ФП. Это так называемый ABC-подход к терапии пациентов с ФП и переход от классификации ФП к характеристике заболевания по схеме 4S-AF [4]. Переход к характеристике ФП по схеме 4S-AF обозначает: 1) оценку риска развития инсульта, 2) характеристику тяжести симптомов, 3) оценку тяжести бремени ФП (продолжительность ФП, способность к спонтанным прекращением) и 4) субстрат возникновения, сопутствующая патология и возраст. ABC-подход к терапии пациентов означает: А – антикоагуляция для профилактики инсульта, В – лучший контроль симптомов и С – выявление и лечение

Таблица 1
Сравнительная характеристика прямых оральных антикоагулянтов

	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Точка приложения	Тромбин	Фактор Ха	Фактор Ха
Способ приема	Капсулы, внутрь	Таблетки, внутрь	Таблетки, внутрь
Кратность применения	2 раза в день	1 раз в день	2 раза в день
Период полувыведения (ч)	12–14	5–9 у молодых и 11–13 у пожилых пациентов	около 12
Выведение почками	85%	1/3	27%
Метаболизм через CYP	Нет	Да (CYP3A4, CYP2J2)	Да (CYP3A4/5, в меньшей степени изоферментов CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 и 2J2)

сопутствующей патологии. Как видим, в рекомендациях 2020 года коморбидным состояниям при ФП уделяется особое внимание.

Как в европейских, так и российских рекомендациях [3, 4] имеется специальный раздел, посвященный тактике ведения больных ФП у особых категорий пациентов. Это обусловлено тем, что ФП крайне редко бывает единственным заболеванием. Так, например, согласно результатам исследования В. D. Jani и соавт. [8] (данные 502 637 пациентов в возрасте 37–73 лет из базы данных UK Biobank), только у 19,6% пациентов с ФП не было сопутствующих заболеваний, 69,3% больных имели от 1 до 3 сопутствующих заболеваний, а у 11,1% пациентов с ФП было 4 и больше сопутствующих заболеваний (для сравнения: в группе пациентов без ФП, сопоставимых по полу и возрасту, – 34,7, 60,2 и 11,1% соответственно) [8].

В связи с увеличением продолжительности жизни доля населения пожилого и старческого возраста увеличивается, именно на этот возраст приходится основной пик увеличения количества полиморбидных пациентов [9]. Соответственно растет и количество больных пожилого и старческого возрастов (старше 65 лет) с ФП и сопутствующими заболеваниями. Так, по данным регистрового исследования (the Get With The Guidelines – Atrial Fibrillation registry), с 2014 по 2019 год среди госпитализированных пациентов количество пациентов данной возрастной группы (средний возраст 76 лет) с ФП и тремя и более сопутствующими заболеваниями статистически значимо ($p = 0,002$) возросло с 59,7 до 64,3%, а с ФП и шестью и более сопутствующими заболеваниями – с 9,2 до 11,9% ($p < 0,001$). По данным F. Dalggaard и соавт. [10], среди пациентов с ФП в возрасте 65 лет и старше (медиана возраста 76 лет [71–83 года]) 50,7% имеют 3–5 сопутствующих заболеваний, а 10,7% – шесть и более.

Наличие сопутствующих заболеваний ухудшает прогноз больных с ФП. Так, по данным В. D. Jani и соавт. [8], у пациентов с ФП и четырьмя и более сопутствующими

заболеваниями риск смерти от всех причин был выше почти в семь раз (!), чем у пациентов, у которых сопутствующих заболеваний не было (относительный риск [ОР] с поправкой на возраст, пол, социально-экономический статус, статус курения, прием антикоагулянтной терапии равен 6,80; 95%-ный доверительный интервал [ДИ]: 5,23–8,83; $p < 0,001$). М. Proietti и соавт. [11] представили результаты наблюдения 24040 пациентов с ФП в течение 12 лет. У пациентов с ФП и высоким (≥ 4 баллов) индексом коморбидности Чарлсон (специальный индекс, который используют для оценки коморбидности) кумулятивная частота смертей от всех причин была статистически значимо выше по сравнению с больными со значениями данного индекса в интервале 0–3 баллов ($p < 0,001$). Известно также, что чем выше индекс коморбидности Чарлсон, тем выше риск развития инсульта: ОР = 1,3 (95% ДИ: 1,2–1,4; $p < 0,001$) [12]. В цитируемой выше работе М. Proietti и соавт. [11] также обнаружено, что пациенты с ФП и высоким индексом коморбидности Чарлсон (≥ 4 балла) имели большую кумулятивную частоту инсульта ($p < 0,001$) по сравнению с больными со значениями данного индекса в интервале 0–3 балла.

Кроме того, наличие сопутствующих заболеваний увеличивает риск развития кровотечений у пациентов с ФП. Согласно результатам исследования L. Fauchier и соавт. [13], в котором в течение минимум года и более (медиана периода наблюдения – 3,1 года) наблюдали 1372 567 пациентов с ФП, полиморбидные пациенты с ФП имели большую частоту кровотечений, чем пациенты без сопутствующих заболеваний: 14,7 и 4,1% ежегодно соответственно ($p < 0,001$). По данным М. Proietti и соавт. [11] пациенты с ФП и высоким индексом коморбидности Чарлсон (≥ 4 балла) имели большую кумулятивную частоту больших кровотечений ($p < 0,001$) по сравнению с больными со значениями данного индекса в интервале 0–3 баллов. Заслуживает особого внимания тот факт, что у пожилых пациентов с ФП индекс коморбидности Чарлсон оказался наиболее значимым предиктором развития больших кровотечений (0,622) по сравнению со всеми четырьмя анализируемыми шкалами оценки риска кровотечений (0,463, 0,473, 0,443, 0,445 соответственно для шкал HAS-BLED, ATRIA, ORBIT, HEMORR 2HAGES) (!) [13].

Представляет интерес, что у пациентов с ФП и сопутствующими заболеваниями самым часто назначаемым антикоагулянтом оказался апиксабан [10].

Так, среди пациентов с ФП и 0–2 сопутствующими заболеваниями апиксабан назначался в 49,0% случаев, с 3–5 сопутствующими заболеваниями – в 43,5%, с шестью и более сопутствующими – в 41,8% случаев. Для сравнения: ривароксабан соответственно – в 23,4, 20,0 и 16,0% случаев, дабигатран – в 4,3, 4,0, 3,7% случаев соответственно [10].

По данным специального проведенного субанализа исследования Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) [14], в котором у пациентов сравнивали эффективность и безопасность апиксабана (Эликвис®) и варфарина, относительный риск развития ишемического

инсульта (ИИ) и системных эмболий (СЭ) у пациентов с ФП и 3–5 сопутствующими заболеваниями составлял 1,42 (95% ДИ: 1,15–1,76), у пациентов с шестью и более сопутствующими заболеваниями – 1,64 (95% ДИ: 1,20–2,23) по сравнению с пациентами с ФП с 0–2 сопутствующими заболеваниями (группа сравнения). ОР смерти от всех причин у пациентов с ФП и 3–5 сопутствующими заболеваниями составлял 1,66 (95% ДИ: 1,44–1,92), у пациентов с шестью и более сопутствующими заболеваниями – 3,56 (95% ДИ: 2,99–4,23). Наконец, ОР развития больших кровотечений у пациентов с ФП и 3–5 сопутствующими заболеваниями составлял 1,35 (95% ДИ: 1,14–1,60), у пациентов с шестью и более сопутствующими заболеваниями – 1,89 (95% ДИ: 1,51–2,37) (группу сравнения составили пациенты с 0–2 сопутствующими заболеваниями). В данный *post hoc* – анализ были включены 16800 пациентов в возрасте 55 лет и старше. Полиморбидность (в исследовании ARISTOTLE полиморбидность определялась как три и более сопутствующих заболеваний) имела место у 64% ($n = 10713$) пациентов, принявших участие в этом исследовании, при этом 51% ($n = 8491$) больных имели 3–5 сопутствующих заболеваний, а 13% ($n = 2222$) – шесть и более сопутствующих заболеваний, от 0 до 2 сопутствующих заболеваний имели 36% пациентов ($n = 6087$), включенных в исследование ARISTOTLE. По сравнению с группой пациентов с 0–2 сопутствующими заболеваниями, полиморбидные пациенты с ФП были старше (74 против 69 лет), принимали одновременно в два раза больше препаратов (10 против 5) и имели больший средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc (4,9 против 2,7) (во всех случаях $p < 0,001$). Примечательно, что апиксабан был одинаково эффективен и безопасен во всех трех анализируемых подгруппах, статистически значимые различия между ними отсутствовали [14].

Фибрилляция и трепетание предсердий у пациентов с сопутствующими заболеваниями

Пациенты с сопутствующей артериальной гипертензией

Артериальная гипертензия (АГ) является самым частым сопутствующим заболеванием у пациентов с ФП: она присутствует у них в 84,5% случаев [10]. Сочетание ФП и АГ является прогностически неблагоприятным фактором [11]. Во-первых, АГ сама по себе – фактор риска развития ИИ и геморрагических осложнений, особенно внутримозговых кровоизлияний (ВМК) [15]. Во-вторых, неконтролируемая АГ увеличивает риски развития как ИИ, так и геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии, она может также способствовать рецидивам аритмии [16]. АГ включена в шкалу оценки риска тромбоемболий CHA₂DS₂-VASc, а также в шкалу оценки риска кровотечений HAS-BLED (уровень систолического артериального давления (АД) выше 160 мм рт. ст.) [17]. Кроме того, АГ – фактор риска развития хронической болезни почек (ХБП), а ХБП, в свою очередь, является фактором, который необходимо учитывать при назначении ПОАК [18].

Согласно рекомендациям Минздрава России (2020) лечение АГ и тщательный контроль АД рекомендованы всем больным с ФП с целью профилактики рецидивов аритмии, ишемических и геморрагических осложнений [3, 19]. Известно, что ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы может предотвращать структурное ремоделирование миокарда и повторные эпизоды аритмии [17]. Поэтому пациентам с ФП и АГ с целью снижения вероятности рецидивов ФП рекомендовано назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонистов рецепторов к ангиотензину II (АРА) в сочетании с антиаритмической терапией (ААТ) [19]. Совместное применение иАПФ или АРА и медикаментозной ААТ может уменьшать частоту повторных эпизодов ФП после кардиоверсии по сравнению с изолированным назначением антиаритмических препаратов [20]. Метаанализ ряда исследований продемонстрировал меньший риск рецидивов ФП на фоне антигипертензивной терапии [21, 22].

В исследование ARISTOTLE сопутствующая АГ имела место у 87,5% пациентов с ФП [23]. По результатам специально проведенного субанализа было показано, что у пациентов с повышенным АД (выше 140/90 мм рт. ст. на любом визите на протяжении периода наблюдения) риск развития ИИ/СЭ был статистически значимо выше (ОР = 1,53; 95% ДИ: 1,25–1,86), чем у пациентов с нормальным АД. Риск инсульта, как геморрагического (ОР = 1,85; 95% ДИ: 1,26–2,72), так и ишемического (ОР = 1,50; 95% ДИ: 1,18–1,90), также был статистически значимо выше у пациентов с повышенным АД. У пациентов с повышенным АД также обнаружены более высокий риск развития любых кровотечений (ОР = 1,11; 95% ДИ: 1,04–1,18), больших и клинически значимых небольших кровотечений (ОР = 1,14; 95% ДИ: 1,01–1,28), а также тенденция к увеличению риска инфаркта миокарда (ОР = 1,38; 95% ДИ: 0,99–1,92) [23]. Преимущества аписакбана по сравнению с варфарином в профилактике инсульта или СЭ были обнаружены у всех пациентов: с наличием и отсутствием АГ в анамнезе на момент включения в исследование ($P_{\text{interaction}} = 0,27$), с повышенным и нормальным АД на момент включения в исследование ($P_{\text{interaction}} = 0,43$), с повышением АД на протяжении всего периода наблюдения в исследовании и, наконец, с контролируемой АГ (ниже 140/90 мм рт. ст.) на протяжении исследования ($P_{\text{interaction}} = 0,97$).

Пациенты с сопутствующей сердечной недостаточностью

У 50,9% больных с ФП имеется сопутствующая сердечная недостаточность (СН) [10]. Наличие СН ухудшает прогноз пациентов с ФП. Так, летальность пациентов с сочетанием ФП и СН в течение года наблюдения составляет 10,7%, а летальность пациентов с ФП без сопутствующей СН – всего 3,0% ($p < 0,0001$) [10]. Частота развития инсульта и СЭ в течение года наблюдения составляет соответственно 13,4 и 4,0% ($p < 0,0001$) [10]. По данным цитируемого выше исследования В. D. Jani и соавт. [8], наличие сопутствующей патологии ассоциировано с повышенным риском смертности от всех причин [ОР 2,96; 95% ДИ: 1,83–4,80].

В российских рекомендациях по ФП 2020 года [3] указывается, что пациентам с диагностированной ФП и СН с систолической дисфункцией рекомендовано начать лечение СН на ранних стадиях.

В специально проведенном субанализе исследования ARISTOTLE [24] сравнили риск развития нескольких комбинированных конечных точек, включая ИИ, СЭ, смерть и ИИ, большие кровотечения, смерть в трех подгруппах пациентов: 1) пациенты с ФП без СН и без систолической дисфункции левого желудочка, 2) пациенты с ФП с СН без систолической дисфункции левого желудочка, 3) пациенты с ФП с систолической дисфункцией левого желудочка с/без симптомов СН. Частота наступления обеих комбинированных конечных точек была максимальной в третьей подгруппе пациентов с ФП и систолической дисфункцией левого желудочка (ИИ, СЭ, смерть – 8,06 и ИИ, большие кровотечения, смерть – 10,46 на 100 пациенто-лет), минимальной – в первой подгруппе пациентов с ФП без СН и без систолической дисфункции левого желудочка (1,54 и 5,27 соответственно), срединное положение занимали пациенты второй подгруппы (5,32 и 7,24 соответственно; $p < 0,0001$ для всех сравнений). При этом ОР развития неблагоприятных событий, входящих в обе комбинированные конечные точки, был статистически значимо ниже на фоне лечения аписакбаном по сравнению с терапией варфарином (ОР = 0,89; 95% ДИ: 0,81–0,98; $p = 0,02$ и ОР = 0,85; 95% ДИ: 0,78–0,92; $p < 0,001$ соответственно).

Сравнительная эффективность ПОАК, АВК у пациентов с ФП и СН изучалась в ретроспективном наблюдательном исследовании, выполненном на основе базы данных медицинского страхования Medicare (США) с использованием метода псевдорандомизации [25]. У пациентов с ФП и СН на фоне применения всех ПОАК (аписакбан, ривароксабан, дабигатран) в сравнении с варфарином наблюдалась меньшая частота основных неблагоприятных сердечных событий – инфаркта миокарда, инсульта и смертности от всех причин [25]. При сравнении аписакбана с дабигатраном обнаружено, что в группе аписакбана риск возникновения больших кровотечений был статистически значимо меньше по сравнению с дабигатраном на 29% ($p = 0,004$), аналогичные закономерности были выявлены и в отношении риска желудочно-кишечных кровотечений (в группе аписакбана риск меньше на 44%; $p < 0,001$) и риска смерти от всех причин (ниже на 20% в группе аписакбана; $p = 0,005$) [25]. При сравнении аписакбана с ривароксабаном также обнаружено снижение ОР возникновения больших кровотечений в группе аписакбана (меньше на 45%; $p < 0,001$) и желудочно-кишечных кровотечений (меньше на 57%; $p < 0,001$). Риск смерти от всех причин в группе аписакбана был ниже на 14% ($p = 0,002$) [25].

Пациенты с сопутствующей ишемической болезнью сердца

У 63,9% больных с ФП имеется сопутствующая ишемическая болезнь сердца (ИБС) [26], сочетание этих двух заболеваний неблагоприятно влияет на прогноз пациентов. Так, в исследовании G. Vatra и соавт. [27] показано,

что сочетание ИБС и ФП увеличивает риск инфаркта миокарда на 14–16%, инсульта – на 119–144% (!), смерти – на 49–72%.

В исследовании ARISTOTLE [28] сопутствующую ИБС имели 36,5% больных с ФП. В одном из субанализов данного исследования оценивались эффективность и безопасность апиксабана по сравнению с варфарином в зависимости от наличия сопутствующей ИБС [29]. Было показано, что клинические исходы при применении апиксабана не зависят от наличия или отсутствия ИБС. Так, апиксабан был одинаково эффективен как у пациентов с ФП с наличием сопутствующей ИБС, так и у больных с ФП без ИБС. При этом риск возникновения больших кровотечений у пациентов с ФП и ИБС, которые принимали апиксабан, был статистически значимо ниже, чем у больных, получавших терапию варфарином (ОР = 0,784; 95% ДИ: 0,624–0,985) [29].

Сравнительная эффективность ПАОК и АВК у пациентов с ФП и ИБС изучалась в ретроспективном наблюдательном исследовании Anticoagulants for Reduction in Stroke: Observational Pooled Analysis on Health Outcomes and Experience of Patients (ARISTOPHANES) [30] на основе базы данных медицинского страхования Medicare (США) с использованием метода псевдорандомизации.

У пациентов с ФП и сопутствующей ИБС на фоне применения всех ПАОК (апиксабана, дабигатрана и ривароксабана) наблюдался меньший риск ИИ/СЭ в сравнении с терапией варфарином [30]. При этом риск возникновения больших кровотечений был ниже, чем в группе варфарина, при использовании апиксабана и дабигатрана, но не ривароксабана [30]. Риск развития ИИ, СЭ у пациентов с ФП и ИБС при назначении апиксабана был статистически значимо ниже (на 24%), чем при назначении дабигатрана (ОР = 0,76; ДИ 0,60–0,96) [27], кроме того, на 19% ниже был и риск возникновения больших кровотечений (ОР = 0,81; ДИ 0,70–0,93) [30]. Аналогичные данные обнаружены и при сравнении апиксабана с ривароксабаном. Так, риск возникновения ИИ, СЭ у пациентов с ФП и сопутствующей ИБС при лечении апиксабаном был на 15% меньше, чем при терапии ривароксабаном (ОР = 0,85; 95% ДИ: 0,75–0,97), а риск возникновения больших кровотечений в группе апиксабана был на 45% ниже, чем в группе ривароксабана (ОР = 0,81; 95% ДИ: 0,51–0,59) [30].

Особого внимания заслуживают пациенты с ФП и высоким риском инсульта при развитии острого коронарного синдрома (ОКС). Согласно рекомендациям Минздрава России по ФП (2020) [3] в случае проведения им чрезкожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием рекомендовано назначение тройной антитромботической терапии (пероральные антикоагулянты в сочетании с ацетилсалициловой кислотой [АСК] и клопидогрелем) на срок 1–6 месяцев. Клопидогрел назначают в течение 12 месяцев с момента ОКС [3]. Конкретная продолжительность назначения АСК (то есть тройной антитромботической терапии: пероральные антикоагулянты + клопидогрел + АСК) определяется соотношением рисков развития тромботических и геморрагических осложнений. Факторами, способствующими увеличению продолжительности тройной антитромботической терапии, являются использова-

ние стентов с антипролиферативным покрытием первого поколения и наличие факторов риска тромботических осложнений (таких как стентирование ствола левой коронарной артерии или проксимального сегмента передней нисходящей артерии, бифуркационное стентирование, инфаркт миокарда или тромбоз стента в анамнезе, высокий балл по шкале SYNTAX). В пользу сокращения сроков тройной антитромботической терапии – наличие высокого риска кровотечений и низкий атеротромботический риск (определенный, в том числе с использованием шкал REACH или SYNTAX) [3].

В свою очередь к факторам высокого риска кровотечений относят: внутримозговое кровоизлияние или ишемический инсульт в анамнезе, другую внутримозговую патологию; недавнее желудочно-кишечное кровотечение (ЖКТ) или анемию из-за потери крови из ЖКТ или другую патологию ЖКТ, повышающую риск кровотечения; печеночную недостаточность; геморрагический диатез, коагулопатию; старческий возраст (особенно в сочетании с другими проявлениями старческой астении); терминальную стадию хронической болезни почек (ХБП), что требует назначения диализа или когда расчетная СКФ ниже 15 мл/мин/1,73 м² [3].

При высоком риске тромботических осложнений АСК назначают на срок до 6 месяцев, при высоком риске развития кровотечения – на срок до месяца.

Пациентам с ФП и показаниями к тройной антитромботической терапии рекомендовано предпочтение назначения ПАОК, а не варфарина [3]. Через 12 месяцев после ЧКВ пациентам с ФП рекомендован переход на монотерапию пероральными антикоагулянтами [3]. При отсутствии противопоказаний в комбинации с ингибиторами агрегации тромбоцитов рекомендуется назначение полной дозы ПАОК (апиксабан в дозе 5 мг два раза в сутки; дабигатрана этексилат в дозе 150 мг два раза в сутки; ривароксабан 20 мг однократно в сутки) [3]. При использовании ривароксабана у пациентов с высоким риском кровотечений, превышающим риск тромботических осложнений (тромбоз стента и ИИ), следует иметь в виду, что доза 15 мг предпочтительнее 20 мг для длительного лечения одновременно с одним или двумя ингибиторами агрегации тромбоцитов. При использовании дабигатрана этексилата у пациентов с высоким риском кровотечений, превышающим риск тромботических осложнений (тромбоз стента и ИИ), следует иметь в виду, что доза 110 мг предпочтительнее 150 мг для длительного лечения одновременно с одним или двумя ингибиторами агрегации тромбоцитов [3].

Тикагрелор и прасугрел не рекомендовано использовать в составе тройной антитромботической терапии в комбинации с АСК и пероральным антикоагулянтом [3].

Эффективность и безопасность апиксабана в сравнении с АВК у больных с ФП и ОКС, в том числе в составе тройной антитромботической терапии, изучали в исследовании Open-Label 2×2 Factorial Randomized Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety of Apixaban vs Vitamin K Antagonist and Aspirin vs Aspirin Placebo in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome and/or Percutaneous Coronary Intervention (AUGUSTUS) [31]. В группе апи-

сабана, по сравнению с группой АВК, риск развития ИИ был ниже, кроме того, риск смерти от всех причин и госпитализаций при применении аписабана, по сравнению с АВК, был ниже на 17%. Обращает на себя внимание тот факт, что риск смерти от всех причин и госпитализаций был одинаков при применении АСК и плацебо, другими словами – на фоне двойной (аписабан + клопидогрел) и тройной (аписабан + клопидогрел + АСК) антитромботической терапии. Риск больших и клинически значимых небольших кровотечений при лечении аписабаном был на 31 % ниже, чем при лечении АВК. При добавлении АСК к комбинации антикоагулянта и ингибитора P2Y₁₂ (клопидогрел) риск больших и клинически значимых небольших кровотечений был выше на 89% (!) [31]. Частота развития инфаркта миокарда при лечении аписабаном и при лечении АВК была сопоставима (соответственно 6,6 и 7,4 случая на 100 пациентов в год; ОР = 0,89; 95% ДИ: 0,65–1,23). Частота тромбозов стента также не отличалась в двух исследуемых группах пациентов (соответственно 1,3 и 1,6 случая на 100 пациентов в год; ОР = 0,90; 95% ДИ: 0,59–1,38).

Пациенты с сопутствующим сахарным диабетом

У 37,1% больных с ФП имеется сопутствующий сахарный диабет (СД) [26]. Как известно, СД – независимый фактор риска развития инсульта, он включен в шкалу оценки риска ИИ CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc [32]. Кроме того, СД – фактор риска развития ХБП [33], а, в свою очередь, ХБП является фактором, который необходимо учитывать при назначении ПОАК [3]. У пациентов с ФП длительный анамнез СД, по всей видимости, повышает вероятность тромбоэмболических событий, но не оказывает влияния на риск кровотечений на фоне приема ОАК [3]. Хотя имеются и другие данные. Так, по данным М. Brambatti и соавт. [34], у больных с ФП и СД риск развития ИИ, СЭ повышен на 40%, риск развития больших кровотечений – на 44%, а сердечно-сосудистой смерти – на 68% по сравнению с пациентами с ФП без СД.

В свою очередь, наличие диабетической ретинопатии, которая отражает степень декомпенсации СД, не увеличивает вероятность внутриглазных кровоизлияний на фоне антикоагулянтной терапии [3].

Для снижения риска тромбоэмболических осложнений и улучшения долгосрочного прогноза ФП пациентам с ФП и СД рекомендована компенсация СД [3]. У пациентов с СД и ФП также рекомендуется контролировать все сердечно-сосудистые факторы риска, включая уровни АД и липидов крови [3].

В исследовании ARISTOTLE было включено 25% пациентов с ФП и сопутствующим СД [35]. По результатам специально проведенного субанализа данного исследования, аписабан, по сравнению с варфарином, продемонстрировал одинаковую эффективность как у больных с ФП и сопутствующим СД (1,9% случаев в год ИИ, СЭ при лечении варфарином и 1,4% случаев в год при лечении аписабаном), так и у пациентов без СД (1,5% случаев в год ИИ, СЭ при лечении варфарином против 1,2% случаев в год при лечении аписабаном), $p = 0,71$ [36].

Эффективность и безопасность ПОАК и АВК у пациентов с ФП и СД изучались в цитируемом выше ретроспективном наблюдательном исследовании ARISTOPHANES [30]. У пациентов с ФП и сопутствующим СД на фоне применения аписабана, дабигатрана и ривароксабана риск развития ИИ/СЭ был ниже в сравнении с варфарином (ОР соответственно равен 0,71, 0,78 и 0,82) [30]. При этом риск возникновения больших кровотечений был ниже по сравнению с варфарином при использовании аписабана и дабигатрана, но не ривароксабана [30].

Риск возникновения ИИ, СЭ у пациентов с ФП и сопутствующим СД при назначении аписабана был на 19% меньше, чем при назначении дабигатрана (ОР = 0,81; 95% ДИ: 0,61–1,07), при этом в группе аписабана также был ниже риск больших кровотечений (на 12%; ОР = 0,78; 95% ДИ: 0,65–0,93) по сравнению с группой варфарина [30]. Риск возникновения ИИ, СЭ у пациентов с ФП и сопутствующим СД при назначении аписабана был на меньше на 16% меньше (ОР = 0,84; 95% ДИ: 0,70–1,01), а риск возникновения больших кровотечений меньше на 41% (ОР = 0,59; ДИ: 0,53–0,66), чем при назначении ривароксабана [30].

Пациенты с сопутствующей хронической болезнью почек

У 34,4% больных с ФП имеется сопутствующая ХБП [26]. По данным регистра ORBIT-AF [35], у 30% пациентов с ФП отмечается ХБП III, IV или V стадии, а по данным отечественного регистра РЕКВАЗА, сопутствующую патологию почек имеют примерно половина пациентов с ФП [37]. Наличие ФП у пациентов с ХБП сопряжено с ухудшением внутривисочечной гемодинамики, более быстрыми темпами снижения СКФ и нарастания альбуминурии [38].

По сравнению с пациентами с наличием только ФП или только ХБП, у пациентов с сочетанием данных заболеваний имеется повышенный риск инсульта и смертности из-за чрезмерного риска развития как тромбоэмболических осложнений, так и тяжелых кровотечений, что крайне усложняет выбор антикоагулянтной терапии [39, 40].

Всем пациентам с ФП рекомендовано определение уровня креатинина сыворотки крови или клиренса креатинина (КК) по формуле Кокрофта–Голта с целью выявления сопутствующей патологии почек и правильного подбора дозы антикоагулянтных и антиаритмических препаратов [3].

В рекомендациях Минздрава России (2020) [3] указывается, что выбор антикоагулянта определяется скоростью клубочковой (СКФ). При СКФ более 30 мл/мин возможно назначение варфарина, аписабана – 5 мг два раза в сутки, дабигатрана – 150 мг два раза в сутки; ривароксабана – 15 мг в сутки. При СКФ выше 15–30 мл/мин возможно назначение варфарина, аписабана – 2,5 мг два раза в сутки, ривароксабана – 15 мг в сутки. При СКФ ниже 15 мл/мин возможно назначение только варфарина [3].

Принятие решения о необходимости антикоагулянтной терапии и выборе антикоагулянта у больных с ХБП и клиренсом креатинина ниже 15 мл/мин или находящихся на программном гемодиализе должно осуществляться мульт-

тидисциплинарной командой специалистов с учетом всех особенностей пациента [3]. В последнее время появились результаты небольших исследований, свидетельствующих о сопоставимой с варфарином безопасности использования апиксабана у пациентов с клиренсом креатинина ниже 15 мл/мин или находящихся на программном гемодиализе [3].

По данным субанализа исследования ARISTOTLE, апиксабан, по сравнению с варфарином, в одинаковой степени снижал риск развития ИИ, СЭ как у больных с ФП без ХБП (1,1% случаев в год при лечении варфарином и 1,0% случаев в год при лечении апиксабаном), так и у больных с ФП и ХБП (2,7% случаев в год при лечении варфарином и 2,1% случаев в год при лечении апиксабаном; $p = 0,72$) [36].

Сравнительная эффективность ПАОК и АВК у пациентов с ФП и ХБП также изучалась в исследовании ARISTOPHANES [30]. У пациентов с ФП и сопутствующей ХБП на фоне применения апиксабана, дабигатрана и ривароксабана риск ИИ, СЭ в сравнении с варфарином был ниже (ОР соответственно равен 0,66, 0,62 и 0,77) [30]. При этом риск возникновения больших кровотечений был ниже, чем на фоне лечения варфарином, при использовании апиксабана и дабигатрана, но не ривароксабана [30].

Пациенты с сопутствующими заболеваниями легких

У пациентов с ФП распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) выше, чем у пациентов без ФП. Так, например, по данным В. D. Jani и соавт. [8], сопутствующая (ХОБЛ) имеется у 2,7% больных с ФП, тогда как у пациентов без ФП она встречается статистически значимо реже – в 1,6% случаев ($p < 0,001$). Наличие ХОБЛ у пациентов с ФП ассоциировано с более высоким риском смертности от всех причин (ОР = 3,31; 95% ДИ: 2,14–5,11) [8].

В рекомендациях Минздрава России по ФП (2020) [3] говорится о том, что при возникновении ФП на фоне обострения хронической легочной патологии, так же, как в случае острого респираторного заболевания, в первую очередь следует провести коррекцию гипоксемии и ацидоза.

В исследовании ARISTOTLE сопутствующая ХОБЛ имела место у 10,8% пациентов с ФП [41]. По результатам специально проведенного субанализа было показано, что у пациентов с ХОБЛ риск развития ИИ, СЭ не был существенно повышен по сравнению с пациентами без ХОБЛ (скорректированный ОР = 0,85; 95% ДИ: 0,60–1,21; $p = 0,356$), однако наличие ХОБЛ ассоциировалось с более высоким риском смертности от всех причин (скорректированный ОР = 1,60; 95% ДИ: 1,36–1,88; $p < 0,001$). Апиксабан одинаково эффективно снижал частоту ИИ, СЭ, по сравнению с варфарином, как у пациентов с ФП и сопутствующей ХОБЛ (ОР = 0,92; 95% ДИ: 0,52–1,63), так и у больных с ФП без ХОБЛ (ОР = 0,78; 95% ДИ: 0,65–0,95) ($p = 0,356$ между группами).

Кроме того, следует помнить о том, что у всех пациентов с ФП рекомендовано исключить синдром обструктивного ночного апноэ [3], так как апноэ вызывает увеличение давления в предсердиях, их размера и изменение состояния

вегетативной нервной системы. С целью уменьшения частоты рецидивов ФП и улучшения контроля заболевания рекомендовано назначение оптимальной терапии, направленной на коррекцию обструктивного ночного апноэ [3]. В рекомендациях подчеркивается, что своевременная коррекция факторов риска может улучшить отдаленные результаты лечения пациентов с ФП.

Заключение

Клиническая практика и научные исследования последних лет показывают важность проблемы полиморбидности при ФП. Наличие коморбидных заболеваний диктует необходимость индивидуального подбора антикоагулянтной терапии. Данные научных исследований последних лет нашли отражение в рекомендациях Минздрава России по ФП (2020), где представлен отдельный раздел по ведению больных с сопутствующей полиморбидной патологией. Поскольку при сочетании ФП с многими сопутствующими заболеваниями растет риск как инсульта, СЭ, так и кровотечений, следует особенно тщательно подходить к вопросу выбора схемы антикоагулянтной терапии, конкретного ПАОК и его дозы. Эффективность и безопасность апиксабана у пациентов с ФП и сопутствующими заболеваниями широко изучены как в специально проведенных субанализах исследования ARISTOTLE, так и в исследованиях реальной клинической практики. Апиксабан показал превосходство над варфарином и другими ПАОК как по эффективности, так и безопасности в ряде клинических ситуаций, что делает его выбор предпочтительным при лечении полиморбидных пациентов с ФП.

Список литературы / References

1. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001; 86: 516–521. DOI: 10.1136/heart.86.5.516.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001; 285: 2370–2375. DOI: 10.1001/jama.285.18.2370.
3. Клинические рекомендации. Фибрилляция и трепетание предсердий. Год утверждения: 2020. IDKР382/1. Одобрено научно-практическим советом Минздрава РФ. http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/382_1 Date of access: 01.03.2021. Clinical guidelines. Atrial fibrillation and flutter. Year of approval: 2020. IDKР382/1. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/382_1 Date of access: 01.03.2021.
4. Hindricks G., Potpara T., Nikolaos D. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021 Feb 1; 42 (5): 373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
5. Ansell J., Hirsh J., Hylek E. et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) *Chest*, 2008; 133 (6 Suppl): 160S–198S. DOI: 10.1378/chest.08-0670.
6. Renda G, Ricci F, Giugliano RP et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69: 1363–1371. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.12.038.
7. Eriksson B. I., Quinlan D. J., Eikelboom J. W. Novel oral factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism. *Annu Rev Med* 2011; 62: 41–57. DOI: 10.1146/annurev-med-062209-095159.
8. Jani B. D., Nicholl B. I., McQueenie R. et al. Multimorbidity and co-morbidity in atrial fibrillation and effects on survival: findings from UK Biobank cohort. *Europace* 2018; 20 (FL_3): f329–f336. *Clinical Research*. DOI: 10.1093/europace/eux322.
9. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (1): 5–66. <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>
10. Oganov R. G., Simanenkova V. I., Bakulin I. G. et al. Comorbid pathology in clinical practice. Diagnostic and treatment algorithms. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2019; 18 (1): 5–66. <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>
11. Dalgaard F., Haolin Xu, Matsouka R. A. et al. Management of Atrial Fibrillation in Older Patients by Morbidity Burden: Insights From Get With The Guidelines-Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9: e017024. DOI: 10.1161/JAHA.120.017024.
12. Proietti M., Marzona I., Vannini T. et al. Long-Term Relationship Between Atrial Fibrillation, Multimorbidity and Oral Anticoagulant Drug Use. *Am Heart J* 2019; 94 (12): 2427–2436. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.06.012.

12. Vanbeselaere V., Truyers C., Elli S. et al. BMC Association between atrial fibrillation, anticoagulation, risk of cerebrovascular events and multimorbidity in general practice: a registry-based study. *Cardiovascular Disorders* 2016; 16: 61. DOI 10.1186/s12872-016-0235-1.
13. Fauchier L., Bisson A., Bodin A. et al. Bleeding risks with frailty and multimorbidity in patients with atrial fibrillation. A nationwide analysis of 1.4 million subjects. *European Heart Journal* 2020; 41 (Suppl. 2): 685. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.0685>
14. Alexander K. P., Brouwer M. A., Mulder H., Vinereanu D., Lopes R. D. et al. ARISTOTLE Investigators. Outcomes of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and multi-morbidity: Insights from the ARISTOTLE trial. *Am Heart J* 2019; 208: 123–131. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.09.017.
15. Скворцова В. И., Шестова И. М., Кокорина Е. П. и др. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12 (3): 5–12. DOI: 10.25692/ACEN.2018.3/1. Skvortsova V. I., Shestova I. M., Kokorina E. P. and others. Organization of care for patients with stroke in Russia. Results of 10 years of implementation of a set of measures to improve medical care for patients with acute cerebrovascular accidents. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2018; 12 (3): 5–12. DOI: 10.25692/ACEN.2018.3/1.
16. Клинические рекомендации. Геморрагический инсульт. Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: I60, I61, I62. Минздрава РФ. Год утверждения: 2020. https://ruans.org/Text/Guidelines/hemorrhagic_stroke-2020.pdf. Дата обращения 01.03.2021. Clinical guidelines. Hemorrhagic stroke. Coding for the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: I60, I61, I62. Ministry of Health of the Russian Federation. Approved year: 2020. https://ruans.org/Text/Guidelines/hemorrhagic_stroke-2020.pdf. Date of treatment 03/01/2021.
17. Fetsch T., Bauer P., Engberding R. et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J*. 2004; 25: 1385–1394. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.04.015.
18. Darius H., Clemens A., Healey J. S. et al. Comparison of Dabigatran versus Warfarin in Diabetic Patients with Atrial Fibrillation: Results from the RE-LY Trial. *Circulation*. 2012; 126: A15937. Abstract 15937: DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.141.
19. Manolis A. J., Rosei E. A., Coca A. et al. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2012; 30: 239–252. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834f03bf.
20. Madrid A. H., Bueno M. G., Rebollo J. M. et al. Use of irbesartan to maintains in us rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation*. 2002; 106: 331–336. DOI: 10.1161/01.cir.0000022665.18619.83.
21. Healey J. S., Baranchuk A., Crystal E. et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 1832–1839. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.11.070.
22. Anand K., Mooss A. N., Hee T. T. et al. Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2006; 152: 217–222. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.01.007.
23. Rao M. P., Halvorsen S., Wojdyla D. et al. Blood Pressure Control and Risk of Stroke or Systemic Embolism in Patients With Atrial Fibrillation: Results From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2015; 4: 1–8. e002015. DOI: 10.1161/JAHA.115.002015.
24. McMurray J. J. V., Ezekowitz J. A., Lewis B. S. et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Circ Heart Fail*. 2013; 6 (3): 451–60. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000143.
25. Amin A., Garcia Reeves A. B., Li X. et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older adults with non-valvular atrial fibrillation and heart failure. *PLoS One* 2019; 14 (3): e0213614. DOI: 10.1371/journal.pone.0213614.
26. DuGoff E. H., Canudas-Romo V., Buttorff C. et al. Multiple chronic conditions and life expectancy: a life table analysis. *Med Care*. 2014; 52 (8): 688–94. DOI: 10.1097/MLR.0000000000001166.
27. Batra G., Svennblad B., Held C. et al. All types of atrial fibrillation in the setting of myocardial infarction are associated with impaired outcome. *Heart* 2016; 102 (12): 926–933. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308678.
28. Connolly S. J., Eikelboom J., Joyner C. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–817. DOI: 10.1056/NEJMoa1007432.
29. Bahit M. C., Lopes R. D., Wojdyla D. M. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: insights from the ARISTOTLE trial. *Int J Cardiol*. 2013; 170 (2): 215–220. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.10.062.
30. Lip G. Y. H., Keshishian A., Li X. et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke* 2018; 49 (12): 2933–2944. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.020232.
31. Lopes R. D., Heizer G., Aronson R. et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 380: 1509–1524. DOI: 10.1056/NEJMoa1817083.
32. Olesen J. B., Lip G. Y., Hansen M. L. et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2011; 342: d124. <https://doi.org/10.1136/bmj.d124>
33. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 9-й выпуск. 2019. DOI: 10.14341/DM221S1. <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12211>. 30.03.2021. <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12211>. Дата обращения 01.03.2021. Clinical guidelines 'Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus.' Edited by I. I. Dedova, M. V. Shestakova, A. Yu. Mayorov. 9th edition. 2019. DOI: 10.14341/DM221S1. <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12211>. 03/30/2021.
34. Brambatti M., Darius H., Oldgren J. et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: Results from the RE-LY trial. *Int J Cardiol*. 2015 Oct 1; 196: 127–31. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.141.
35. Connolly S. J., Eikelboom J., Joyner C. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–817. DOI: 10.1056/NEJMoa1007432.
36. Granger C. B., Alexander J. H., McMurray J. J. V. et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039.
37. Bansal N., Zelnick L. R., Alonso A. et al. eGFR and albuminuria in relation to risk of incident atrial fibrillation: ameta-analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12: 1386–1398. DOI: 10.2215/CJN.01860217.
38. Benjamin E. J., Blaha M. J., Chiuve S. E. et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics – 2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135: e146–e603. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>
39. Olesen J. B., Lip G. Y., Kamper A. L. et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney diseases. *N Engl J Med*. 2012; 367: 625–635. DOI: 10.1056/NEJMoa1105594.
40. Cockcroft D. W., Gault M. H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16: 31–41. DOI: 10.1159/000180580.
41. Durheim M. T., Cyr D. D., Lopes R. D., Christopher B. et al. Chronic obstructive pulmonary disease in patients with atrial fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial. *Int. J. Cardiology* 2016; 202: 589–594. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.09.062.

Статья поступила / Received 17.03.2021

Получена после рецензирования / Revised 24.03.2021

Принята в печать / Accepted 26.03.2021

Сведения об авторах

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии¹. E-mail: ostromova.olga@mail.ru. eLibrary. SPIN: 3910–6585. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Буторов Василий Николаевич, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии¹. E-mail: butorovvn@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9369-2098>

Араблинский Никита Александрович, студент VI курса лечебного факультета². E-mail: nekit1868@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7294-7274>

Романовский Ростислав Русланович, ординатор II года по специальности «терапия»³. E-mail: rostislavxd45@gmail.com. eLibrary SPIN: 2231–7114. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5553-856X>

Батюкина Светлана Владимировна, аспирант I года кафедры терапии и полиморбидной патологии¹. E-mail: batyukina.svetlana@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-7654>

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы»

Автор для переписки: Остроумова Ольга Дмитриевна. E-mail: ostromova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О. Д., Буторов В. Н., Араблинский Н. А., Романовский Р. Р., Батюкина С. В. Антиромботическая терапия у коморбидных больных с фибрилляцией предсердий с позиций клинических рекомендаций Минздрава России 2020 года. Эффективность и безопасность апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и сопутствующими заболеваниями. *Медицинский алфавит*. 2021; (11): 12–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-11-12-19>.

About authors

Ostromova Olga D.¹ E-mail: ostromova.olga@mail.ru. eLibrary. SPIN: 3910–6585. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Butorov Vasily N.¹ E-mail: butorovvn@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9369-2098>

Arablinsky Nikita A.² E-mail: nekit1868@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7294-7274>

Romanovsky Rostislav R.³ E-mail: rostislavxd45@gmail.com. eLibrary SPIN: 2231–7114. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5553-856X>

Batyukina Svetlana V.¹ E-mail: batyukina.svetlana@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-7654>

¹Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

³Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov, Moscow, Russia

Author for correspondence: Ostromova Olga D. E-mail: ostromova.olga@mail.ru

For citation: Ostromova O. D., Butorov V. N., Arablinsky N. A., Romanovsky R. R., Batyukina S. V. Antithrombotic therapy in multimorbid patients with atrial fibrillation from standpoint of clinical recommendations of Ministry of Health of Russian Federation (2020). Effectiveness and safety of apixaban in patients with atrial fibrillation and concomitant diseases. *Medical alphabet*. 2021; (11): 12–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-11-12-19>.